

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

404

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

BRUTUS Jean

Né le 3 Octobre 1934, à Paris (16^e)

Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 8 Mai 1962

FORMES DE DEBUT HEPATO-SPLENIQUE DE LA DEGENERESCENCE HEPATO-LENTICULAIRE.

Président : Mr. Charles DEBRAY, Professeur.

Ets. GERMAIN
9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e
1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

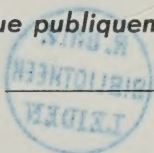
PAR

BRUTUS Jean

Né le 3 Octobre 1934, à Paris (16^e)

Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 8 Mai 1962



FORMES DE DEBUT HEPATO-SPLENIQUE DE LA DEGENERESCENCE HEPATO-LENTICULAIRE.

Président : Mr. Charles DEBRAY, Professeur.

Ets. GERMAIN

9, Rue Dupuytren

PARIS-VI^e

1962

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

BRUNO LEON

Né le 2 Janvier 1924 à Paris (10^e)

Déclaré apte par le Tribunal de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 2 Mai 1952



FORMES DE DÉBUT HÉPATO-SPLÉNIQUE

LA DÉGÉNÉRESCENCE HÉPATO-LÉNTICULAIRE

Président : M. Charles LEBRAY, Professeur.

Dr. GÉRARDIN
Dr. DUBOIS
Dr. PARSY
1952

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.),
BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.),
DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.),
HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.),
LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.),
OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS
(D.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL
(A.), TANON (L.).

DOYEN : Léon BINET,
Membre de l'Institut.

1er ASSESSEUR : Jean VERNE
2^{me} ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.-F.) (SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la	

mm.

chirurgie (Lariboisière).....	N....
Histologie.....	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (P.)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H.)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et Virologie).....	FASQUELLE (R.)
Parasitologie.....	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale.....	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée.....	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale.....	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire.....	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUDIN (G.)
Pharmacologie.....	CHEYMOL (J.)
Physiologie.....	(BINET (L.)
	(BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale.....	LEPAGE (F.)
	(DOGNON (A.)
Physique médicale.....	(DJOURNO (A.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale.....	N....
Thérapeutique.....	CONTE (M.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale.....	(DESGREZ (P.)
	(POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale.....	BOURLIERE (F.)
Embryologie.....	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive.....	DEPARIS (M.)
Parasitologie.....	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale.....	LAURENCE (G.)
Pharmacologie.....	LEVY (Mlle J.)
Physiologie.....	PARROT (J.)
Physique médicale.....	KELLERSHOHN (L.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

mm.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	MOUQUIN (M.)
(Beaujon.....)	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(Cochin.....)	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu.....)	PATEL (J.)
(Pitié.....)	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine.....)	GOSSET (J.)
(Salpêtrière.....)	SICARD (A.)
(Tenon.....)	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades).....	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin).....	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais).....	GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec).....	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades).....	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca).....	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis).....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades).....	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).....	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne).....	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker).....	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....	CASTAIGNE (P.)
(Boucicaut.....)	LENEGRE (J.)
(Broussais.....)	SOULIE (P.)
Cliniques médicales (Cochin.....)	JUSTIN-BESANÇON (L.)

MM.

Cliniques médicales	(Cochin)	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M.)
	(Lariboisière)	SEZE (S. de)
	(Pitié)	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie	(Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	(Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	(Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie	(Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique	(Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque)	LACOMME (M.)
	(Foch (Suresnes))	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique	(Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique	(Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	(Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture	(Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale	(Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	(Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile	(Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	(Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	(Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	(Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale	(Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique	(Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance	(Trousseau)	TURPIN (R.)

b)- Professeurs à titre personnel :

MM.
Médecine (BOUR (H.)
(LHERMITTE (F.)
(PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

mm.

	(CABROL (C.)
Anatomie.....	(COUINAUD (C.)
	(GILLOT (C.)
	(OLIVIER (G.)
	(GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)
	(Pr. s. ch.
	(ABELANET (R.)
	(BUSSER (F.)
Anatomie pathologique.....	(CHOMETTE (G.)
	(GOUYGOU (Ch.), M. conf.
	(NEZELOFF (Ch.)
	(ORCEL (L.)
	(PAILLAS (J.)
	(KERN (E.)
Anesthésiologie.....	(VOUREL (G.)
	(BARBIER (P.)
	(CHRISTOL (D.)
Bactériologie	(LE MINOR (L.)
	(TOURNIER (P.)
	(BAULIEU (Et.)
	(M. conf.
	(BOURILLON (R.)
	(CARTIER (P.)
Biochimie médicale	(DREYFUS (J.-Cl.)
	(GONNARD (P.)
	(KRUH (J.)
	(JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	PLAS (F.)
	(BOIRON (M.)
	(DENOIX (P.)
Carcinologie.....	(MATHE (G.)
	(SELIGMANN (M.)

MM.

Dermato-syphiligraphie.....	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie.....	LEDOUX-LEBAR (G.) (BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.)
Hématologie.....	(DAUSSET (J.) (DUHAMEL (G.) (COUJARD (R.), Pr. s. ch.
Histologie.....	(MAROIS (M.) (RACADOT (J.) (BESANÇON (F.)
Hydrologie.....	(CORNET (A.) (BOYER (J.), Pr. s. ch.
Hygiène.....	(BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.) (SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses.....	(BASTIN (R.) (DUPONT (V.) (DEROBERT (L.), Pr.s.ch.
Médecine légale.....	(FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.) (HADENGUE (A.)
Médecine du Travail.....	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie.....	PERTUISET (B.) (GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (LEVY (J.)
Obstétrique.....	(MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBESY (M.) (SENEZE (J.) (SUREAU (C.) (THOYER-ROZAT (J.) (BREGEAT (P.)
Ophtalmologie.....	(DUBOIS (A.) (SARAUX (H.) (JUDET (R.)
Orthopédie.....	(MEARY (R.) (POSTEL (M.) (RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie.....	(DEBAIN (J.) (PIALOUX (P.)

mm.

Parasitologie	(GOLVAN (Y.) (LAPIERRE (J.) (BARCAT (J.) (BINET (J.-P.) (CAUCHOIX (J.) (CERBONNET (G.) (CHATELIN (C.-L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GARBAY (M.) (GARNIER (H.)
Pathologie chirurgicale.....	(GAUDART d'ALLAINES (Cl. de) (GERMAIN (A.) (LATASTE (J.) (LEVEQUE (B.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (M.) (NATALI (J.) (PELLERIN (D.) (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.) (BENHAMOU (J.-P.) (BERTHAUX (P.) (BOIVIN (P.) (CROSNIER (J.)
Pathologie expérimentale	HARTMANN (L.) (LOEPER (J.) (MAURICE (J.) (MIKOL (Cl.) (RICHEL (G.) (AUSSANNAIRE (M.) (BOUVIER (J.) (BOUVRAIN (Y.) (BRICAIRE (H.) (BRISSAUD (H.) (BROCARD (H.)
Pathologie médicale	(BUGE (A.) (CATINAT (J.) (CHRETIEN (J.)

mm.

Pathologie médicale.....	(COBLENTZ (B.)
	(CONTAMIN (F.)
	(COURY (C.)
	(ETIENNE (J.-P.)
	(FREZAL (J.)
	(FRITEL (D.)
	(HENNEQUET (A.)
	(HIMBERT (J.)
	(HOUSSET (E.)
	(LAROCHE (Cl.)
	(LESOBRE (R.)
	(MACREZ (C.)
	(MOREAU (L.)
	(NICK (J.)
	(ROYER (P.)
	(TOURNEUR (R.)
	(WOLFROMM (R.)
	(JOSEPH (R.)
Pédiatrie-Puériculture.....	(LAFOURCADE (J.)
	(LEPERCQ (G.)
	(MANDE (R.)
	(MOZZICONACCI (P.)
	(POLONOVSKI (C.)
Pharmacologie.....	(ROSSIER (A.)
	(VIALATTE (J.)
	(BOISSIER (J.)
	(LECHAT (P.)
	(BARRES (G.)
Physiologie.....	(DEJOURS (P.)
	(DURAND (J.)
	(GIRARD, M. conf.
	(HUGELIN (A.)
	(SCHERRER (J.)
Physique médicale.....	(CHANTEUR (J.)
	(GOUGEROT (L.), M. conf.,
	(Pr. s. ch.
	(GREMY (F.), M. conf.
	(MILHAUD (G.)
	(PELLERIN (P.)
	(ROUCAYROL (J.-Cl.)
Pneumo-ptisiologie.....	(TUBIANA (M.), M. conf.
	(KREIS (B.)
	(MEYER (A.)
	(RENAULT (P.)

MM.

Psychiatrie.....	PICHOT (P.)
	(DENIKER (P.)
Psychiatrie infantile.....	(DUCHE (D.)
	(FLAVIGNY (H.)
	(LAPRESLE (J.)
Rhumatologie.....	DELBARRE (F.)
	(CERNEA (P.)
Stomatologie.....	(CHAPUT (Mme A.),
	(M. conf. agr.
	(GRELLET (M.)
	(CHASSAGNE (P.)
Thérapeutique.....	(LAMOTTE (M.)
	(MARCHE (J.)
	(AUVERT (J.)
Urologie.....	(MOULONGUET (A.)
	(QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGÉS
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Anatomie.....	DEBEYRE (J.)
	(ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale.....	(AMELINE (A.), Pr.s.ch.
	(VERNE (J.-M.)
	(PERRAULT (M.)
Clinique médicale.....	(RAMBERT (P.)
	(THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale.....	(GRASSET (J.)
	(MAYER (M.)
	(DESVIGNES (P.)
Clinique ophtalmologique.....	(OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture.....	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique.....	BARUK (H.)
Clinique urologique.....	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.....	HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE
ET UNIVERSITAIRE

MM. BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J.)
Secrétaire principal..... Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la
Médecine..... M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur..... Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires..... (Mmes CONTET (J.),
(FORGET (F.),
(Mlles LAURENT (H.),
(LE NOIR (G.),
(QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798,
L'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improba-
tion.

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici le
témoignage de mon infinie
reconnaissance et de ma
grande affection.

A MES GRANDS-PARENTS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Charles DEBRAY

Professeur de Clinique
d'Hydrologie thérapeutique et Climatologie
à la Faculté de Médecine de Paris,

Médecin de l'Hôpital Bichat,

Qui m'a fait l'honneur
de bien vouloir présider
cette thèse.

Qu'il veuille bien
trouver ici l'expression
de ma gratitude et de mon
profond respect.

A MON MAÎTRE

Monsieur le Docteur R.A. SCHWOB

Médecin de l'Hôpital Lariboisière,

Qui m'a inspiré ce
travail.

Qu'il veuille trou-
ver ici le témoignage de
ma profonde admiration et
de ma respectueuse recon-
naissance.

A MES MAÎTRES D'EXTERNAT

Monsieur le Docteur GUILLAUME,

Monsieur le Docteur R. LEIBOVICI,

Monsieur le Docteur R.A. SCHWOB,

Monsieur le Professeur Agrégé D. MAHOUDEAU,

Monsieur le Professeur C. DEBRAY,

Monsieur le Docteur J. FOUQUET,

Monsieur le Professeur Agrégé J. GRASSET.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

Monsieur le Docteur G. MAZARS,
Neuro-chirurgien des Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Professeur Agrégé F. BESANÇON,
Médecin des Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Docteur P. FLEURY,
Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Docteur J.P. HARDOUIN,
Médecin des Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Docteur P. CORNU,
Monsieur le Docteur P. DROGUET,
Monsieur le Docteur J. DUBRISAY,
Monsieur le Docteur RIBADEAU-DUMAS,
Monsieur le Docteur L. TEYSSIER,

Médecins-Assistants des Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Docteur S.H. JURMAND.

,
A MES CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT :

Monsieur le Docteur BASTIEN,

Monsieur le Docteur L. MEEUS-BITH,

Monsieur le Docteur J. DORMONT,

Monsieur le Professeur Agrégé J.P. ETIENNE.

A MES AMIS :

G. DORF,

Avec mes remerciements
pour sa précieuse colla-
boration.

J.P. SOURNIA et J.M. ZUCKER.

FORMES DE DEBUT HEPATO-SPLÉNIQUE

DE LA DÉGÉNÉRESCENCE HEPATO-LENTICULAIRE.

INTRODUCTION

La dégénérescence hépato-lenticulaire ou maladie de WILSON-WESTPHAL-STRUMPELL est une affection rare, du moins en France, qui apparaît aujourd'hui comme une maladie métabolique.

- Elle frappe surtout les sujets des deux sexes entre 15 et 30 ans.

- C'est une affection héréditaire, la transmission apparaissant de type récessif simple avec possibilité de transmission directe.

- Dans les familles atteintes, on insiste sur la fréquence des troubles nerveux et hépato-digestifs.

La symptomatologie comprend un aspect clinique classique et un aspect biochimique de connaissance plus récente, que nous étudierons successivement.

A)- Cliniquement, la maladie groupe :

1°)- Des troubles neuro-physiques, dont le début, le plus souvent insidieux, est plus tardif que dans la maladie de Wilson, entre 25 et 40 ans. On peut observer, soit des troubles de la marche, soit de la maladresse et une gêne à l'exécution des mouvements volontaires. Souvent, il existe des troubles du comportement et du caractère, mais le tremblement est généralement le premier symptôme observé.

A la période d'état, il existe un syndrome cérébello-strié, et la symptomatologie est dominée par

un tremblement.

La dyskinésie complexe qui caractérise la pseudo-sclérose donne d'ailleurs lieu plus à une gesticulation désordonnée qu'à un véritable tremblement. Elle prédomine aux membres supérieurs et aux extrémités. Elle n'apparaît que lors du mouvement volontaire ou du maintien d'une attitude.

Son caractère oppositionniste réalise "un signe de race" des affections striées. Il a été bien mis en évidence par J. FROMENT qui a insisté sur la valeur de l'épreuve du geste accompagné.

Les phénomènes d'oppositionnisme s'exagèrent sous l'effet de l'émotion et souvent sans raison apparente. Ils varient d'une période à l'autre.

La mise en jeu des muscles de la face explique que la parole soit troublée, tremblante, hachée, scandée jusqu'à devenir parfois incompréhensible.

Le tonus de fond est en principe normal, mais une hypertonie est possible sur certains segments. Toutefois, assez fréquente est la survenue secondaire de cette hypertonie qui atténue alors la dyskinésie.

Il n'y a pas de signes pyramidaux permanents, mais des accidents paroxystiques : crises comitiales ou épisodes régressifs mais récidivants, qui seraient, pour certains, caractéristiques de la maladie.

Les troubles psychiques sont fréquents. Une irritabilité, une simple hébétude du regard sont plus souvent notés que les manifestations délirantes, les accès de dépression mélancolique, les hallucinations, une confusion aiguë. La démence avec gâtisme s'observe tardivement.

2°)- L'atteinte hépatique a la particularité essentielle d'être habituellement latente.

Mais il n'est pas rare de noter, dans les antécédents, un ictère ou des phénomènes abdominaux mal étiquetés. Parfois, on peut noter pendant l'évolution une hépatomégalie ou une diminution de l'aire de matité hépatique, anomalies qui disparaissent souvent secondairement. Une splénomégalie est plus rare. L'extériorisation clinique de l'atteinte hépatique est tardive, terminale, sous la forme d'un syndrome hémorragique.

Les perturbations biologiques hépatiques sont, dans tous les cas, discrètes, voire inexistantes.

La laparoscopie permet d'extérioriser la cirrhose atrophique à gros nodules, et permet de diriger le prélèvement biopsique.

Cette atteinte hépatique, latente le plus souvent, peut cependant conditionner le pronostic dans les formes à évolution rapide.

On sait, d'autre part, qu'il existe des formes hépatiques et spléniques de dégénérescence hépatolenticulaire dans lesquelles les signes neurologiques paraissent un peu secondaires et peuvent être même d'apparition tardive.

Les formes hépatiques paraissent plus fréquentes dans les formes à type de maladie de Wilson que dans celles à type de pseudo-sclérose de Westphal-Strümpell. Elles peuvent poser des problèmes diagnostiques difficiles.

3°)- Les troubles pigmentaires, troisième volet de la maladie, se manifestent essentiellement au niveau de la cornée : l'anneau cornéen de Kayser-Fleischer est pratiquement constant et peut précéder tout signe nerveux. Sa présence a une grande valeur diagnostique dans les formes abdominales de la maladie. D'autres manifestations oculaires ont été décrites, en particulier "la pseudo-cataracte en fleur de tournesol" signalée par SIERMERLING et OLOFF; mais elle est rare et très tardive.

La pigmentation cutanée est plus rare et souvent tardive. Elle apparaît sous forme de taches ou larges zones brunâtres ou gris ardoisé, prédominant sur les régions découvertes. Parfois, précoce, elle peut être généralisée, intense. Il s'y associe une pigmentation viscérale, retrouvée à l'autopsie.

4°)- Enfin, il faut signaler des troubles endocriniens assez fréquents, portant sur la sphère génitale, des troubles rénaux, peu fréquents, à type de glycosurie ou d'hyperphosphaturie, alors que la glycémie, la calcémie et le phosphore sanguin sont normaux. Les troubles de la glycorégulation sont assez fréquents.

L'évolution de la dégénérescence hépato-lenticulaire est très variable, et ici il faut conserver l'opposition classique entre :

- maladie de Wilson évoluant en moins de 3 ans,
- et pseudo-sclérose dans laquelle des survies de 15-20 ans sont fréquentes.

L'évolution est progressive, mais se fait par poussées spontanées ou déclenchées par un épisode intercurrent.

L'atteinte hépatique ne paraît conditionner le pronostic que dans les formes d'évolution rapide, comme il en a été chez notre malade.

Les thérapeutiques actuelles de déplétion cuprique peuvent apporter des améliorations notables, mais transitoires, et il ne semble pas que le pronostic à lointaine échéance soit encore modifié.

B)- Biologiquement, pour porter le diagnostic de dégénérescence hépato-lenticulaire, deux signes sont nécessaires :

1- L'hyperamino-acidurie, qui est considérable : 800 à 2.000 mg. par 24 heures. La chromatographie sur papier montre qu'elle est généralisée. Mais une amino-acidémie normale ou très peu augmentée élimine le rôle possible de l'insuffisance hépatique à l'origine de l'hyperamino-acidurie.

2- Les troubles du métabolisme du cuivre groupent :

- une hypercuprurie (> 1 mg.), anomalie la plus constante ;

- la cuprémie est moins souvent élevée, parfois même abaissée ;

- par contre, la dégénérescence hépato-lenticulaire paraît la seule affection dans laquelle on trouve un abaissement du taux de la céruloplasmine.

O B S E R V A T I O N

Monsieur F... Jacques, âgé de 47 ans, commerçant (Restaurateur), entre dans le service de Monsieur le Docteur SCHWOB, le 8 Juin 1961, adressé par son médecin, pour un syndrome neurologique apparu en Novembre 1960 et progressivement aggravé.

Ce malade était, jusqu'à ce jour, considéré comme atteint d'une hémochromatose.

Histoire de la maladie

Ce malade est un ancien tuberculeux pulmonaire.

- Tuberculose pulmonaire du sommet gauche, puis bilatérale, découverte en 1931, ayant nécessité trois séjours en sanatorium, respectivement en 1931, 1932, 1936.

- Deux hémoptysies en 1938 et 1955, dont l'étiologie tuberculeuse n'est pas certaine.

En 1955, apparaît une asthénie physique, psychique et génitale qui augmente progressivement et entraîne l'hospitalisation du malade dans un service parisien, avec le diagnostic de maladie d'Addison, d'autant qu'existe une pigmentation cutanée.

A ce moment, l'on retrouve :

- une polyurie avec polydypsie assez ancienne, mais pas de diabète connu ;

- des douleurs lombaires, sans caractère précis, pouvant être expliquées par l'existence d'une légère scoliose dorso-lombaire, d'une arthrose de la charnière dorso-lombaire avec syndesmophytes, et une disparition de l'interligne sacro-iliaque, objectivées par un examen radiologique antérieur ;

- enfin, une dyspnée d'effort ancienne.

Mais on ne retrouve :

- ni phénomènes douloureux abdominaux,
- ni ictère,
- ni ascite,
- ni hémorragies intestinales,

Il n'y a pas d'éthylisme.

A l'examen, il existe une pigmentation cutanée, répartie uniformément sur tout le corps, avec des plaques plus foncées au niveau des avant-bras, des jambes et des cicatrices ; mais il n'y a pas de pigmentation muqueuse. Il est à noter que le malade a reçu, pour sa tuberculose, un traitement par les sels d'or pendant quatre à cinq ans.

En outre, l'examen clinique met en évidence un gros foie, dont le bord inférieur déborde de deux travers de doigt le rebord costal, le bord supérieur étant en place.

Il n'y a pas de splénomégalie, pas de circulation veineuse collatérale, pas d'ascite, pas d'oedèmes ; mais il faut signaler une fragilité capillaire au niveau des membres inférieurs, qui coexiste avec des troubles trophiques, séquelles de varices traitées par des injections de Thrombovar en 1957.

L'examen neurologique est strictement négatif.

Dès lors, devant l'association d'un gros foie, d'une pigmentation cutanée particulière et d'une

asthénie de type surrénalien (répétition des efforts impossible), on évoque le diagnostic d'HÉMOCHROMATOSE. Ce diagnostic est renforcé par l'existence d'un

- fer sérique à 161 μ % ;
- mais un taux de prothrombine à 47 % ne permet pas de pratiquer une ponction-biopsie du foie.

Le laboratoire révèle que :

- l'urée est normale, mais l'épreuve de concentration urinaire est franchement perturbée (C. max.= 1014) ;

- la glycémie est normale, de même que l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, et qu'il n'y a pas de glycosurie.

- Le dosage des hormones surrénaliennes dans les urines ne fait apparaître qu'un léger déficit portant sur les 17 cétostéroïdes.

- Le test de Thorn est voisin de la réponse physiologique.

- Par contre, les épreuves fonctionnelles hépatiques apportent des éléments de grand intérêt :

- . Cholestérol total à 1,95 g. par litre ;
- . Protides totaux à 71 g. par litre avec :
 - 35,5 g. de sérine,
 - 35,5 g. de globulines.
- . Gros à 1,45 ml.
- . Cétavlon à 4 U.V.
- . Kunkel-phénol à 16 U.V.
- . Kunkel-zinc à 34 U.V.

De plus :

- . B.W. négatif.
- . U.I.V. : normale.

- . E.C.G. : normal.
- . Bilan tuberculeux : négatif.
- . Surtout examen ophtalmologique : normal.

Le malade part en convalescence à la campagne, en Novembre 1959. Son état général s'est considérablement amélioré, mais le gros foie persiste cliniquement et de nouveaux dosages du fer sérique le montrent à 183, puis 175 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

C'est en Novembre 1960 qu'apparaissent les premiers signes neurologiques :

- tremblement au niveau des mains, discret au début et devenant gênant en quelques mois,
- et une rigidité qui oblige d'abord le malade à interrompre son métier de restaurateur, pour ensuite le confiner au lit, tous les mouvements étant extrêmement difficiles et lents.
- On note, également, l'apparition d'une hypersialorrhée.

Le malade est alors hospitalisé, en Mars 1961, à l'hôpital d'Antibes où l'on évoque plusieurs diagnostics, dont celui de la maladie de Parkinson. Un essai de traitement par l'Artane ne donne aucun résultat.

Devant l'aggravation des signes neurologiques, le malade regagne Paris et est hospitalisé dans le service.

L'étude des antécédents familiaux de ce malade permet de retrouver deux éléments d'un grand intérêt:

- La mère du malade aurait présenté un iotère à rechutes.
- Une des deux soeurs du malade aurait été suivie pour une "histoire hépatique" mal définie, et,

d'autre part, présenterait un tremblement.

Toutefois, il n'a pas été possible de pousser plus loin l'enquête génétique.

Le malade est marié, mais n'a pas d'enfant.

A son entrée dans le service, on constate :

- que le malade a un faciès figé et une démarche jambes écartées - épaule gauche en avant ;

- que les mouvements sont lents et difficiles;

- et, plus qu'un tremblement au niveau des membres supérieurs, il semble s'agir de véritables mouvements anormaux des extrémités, irréguliers dans leur rythme et leur amplitude, réalisant, au niveau des doigts, flexion et extension et adduction-abduction, au niveau des poignets, des mouvements de flexion-extension.

Ces mouvements sont retrouvés en position assise au niveau du membre inférieur droit.

Il n'y a pas de déficit moteur notable, sauf de la flexion des deux poignets.

On découvre un phénomène de la roue dentée aux membres supérieurs.

Il n'y a pas d'exagération des réflexes de posture.

Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux et symétriques, de même que les réflexes cutanés.

Le reste de l'examen neurologique est strictement normal.

Malin, fait important, l'examen de l'abdomen retrouve un foie de volume normal, tandis que la rate n'est pas perçue.

Les examens complémentaires pratiqués permettent, d'une part de préciser le diagnostic, et d'autre part d'étudier l'évolution des fonctions hépatiques :

- L'examen ophtalmologique, pratiqué dans le service de Monsieur le Professeur DOLLFUS, découvre un anneau cornéen de Keyser-Fleischer, argument d'importance pour le diagnostic suspecté de maladie de Wilson-Westphal-Strümpell.

- Le cuivre sérique est à 74 γ /l.

L'élimination urinaire du cuivre est de 225 γ par jour, mais le chromatogramme urinaire est normal.

La comparaison du nouveau complet hépatique avec celui de 1959 est intéressante :

- Les protides totaux ont baissé : 60 g/l.

- . 27 g. de sérine,
- . 33 g. de globulines.

- Le test de Gros est descendu à 0,7.

- Le test de Mac Lagan s'est perturbé : 66.

- Le Kunkel-Phénol est à 86.

- Cholestérol total : 2,40 g/l.

" estérifié : 1,20 g/l.

- Rapport T/E = 0,50.

- Le taux de prothrombine : 54 %.

- Bilirubine : 24 mg/l.

- Le fer sérique est à 110 γ /l., puis 115 γ /l.

- Le taux de l'urée est normal ; par contre, la glycémie s'est élevée à 1,20, puis 1,35 g/l.

- Enfin, un E.E.G. pratiqué révèle un tracé discrètement anormal, sans aucune focalisation.

Le diagnostic de pseudo-sclérose de Westphal-Strümpell étant posé, on commence le traitement par le B.A.L., auquel on adjoint du Cortancyl.

Mais deux nouveaux éléments apparaissent au début de Juillet 1961 et témoignent d'une atteinte hépatique sévère :

- tout d'abord, un ictère fébrile ;
- puis, un purpura au niveau des bras.

Un premier dosage de l'ammoniaque sanguin le montre à 1,7 mg/litre, et la bilirubine est à 32 mg/l.

Le malade s'enfonce dans un coma de plus en plus profond (déglutition abolie), tandis qu'un météorisme abdominal très marqué se fait jour, avec contracture conduisant à pratiquer une radiographie de l'abdomen sans préparation qui est normale.

Un second dosage de l'ammoniaque sanguin est pratiqué : 3,5 mg/l.

Enfin, un vomissement noirâtre précède de peu la mort qui survient le 14 Juillet 1961, soit six mois après l'apparition des premiers signes neurologiques.

L'autopsie pratiquée révèle :

- une dilatation importante, étendue de l'estomac au colon, avec du sang digéré dans l'estomac, mais sans ulcération visible, infirmant l'hypothèse de perforation cortisonique.

- Le foie, très atrophique, pèse 850 grammes. De nombreux nodules déforment sa surface avec, par endroits, des îlots verts noirâtres de nécrose.

- La rate, au contraire, très hypertrophiée, pèse 550 grammes.

L'étude histologique a porté sur :

- foie,
- rate,
- rein,
- cerveau,
- ganglions mésentériques.

Etude histologique

Le parenchyme hépatique est très fortement remanié du fait de l'existence d'épaisses cloisons conjonctives fibreuses assez inflammatoires, riches en vaisseaux et en néocanalicules biliaires de différenciation.

Ces cloisons entourent des nodules parenchymateux de taille inégale, mais généralement très volumineux et dans lesquels persistent de nombreux espaces portes simplement inflammatoires.

On trouve, de plus, des foyers d'apoplexie biliaire et un ictère tissulaire généralisé intense, accompagné parfois de nécrose parenchymateuse.

Les noyaux sont de taille inégale et un grand nombre d'entre eux sont vésiculeux.

La rate est le siège d'une réticulofibrose diffuse avec atrophie des corpuscules de Malpighi ; elle est assez riche en pigments brunâtres et contient de petites zones de métaplasie myéloïde.

Les deux reins ont une structure globale sensiblement normale avec, tout au plus, une discrète hyperplasie interstitielle ; il n'existe pas d'infiltration pigmentaire manifeste sur les colorations standards.

Les ganglions sont très riches en pigments brunâtres, électivement situés dans des cellules réticulaires.

Complément de l'étude histologique

La détection du cuivre, pratiquée selon la technique d'OKAMOTO par l'acide rubéanhydrique, est nettement positive, notamment au niveau du foie où l'on distingue bien le pigment cuprique très nettement coloré en vert noirâtre des dépôts biliaires qui restent brunâtres.

Ces caractères sont donc en faveur d'une maladie de Wilson.

HISTORIQUE ET FREQUENCE

Si nous nous tournons, à présent, vers la littérature, celle-ci va nous permettre de préciser la part de l'atteinte hépato-splénique dans la maladie.

C'est FLEISCHER qui, en 1909, eut l'idée d'un rapport possible entre affection nerveuse avec pigmentation cornéenne et cirrhose hépatique.

WILSON, dans son mémoire original, signale l'existence de la cirrhose hépatique nodulaire.

Mais c'est KEHRER qui isole, en 1930, "l'abdominal Wilson", où l'atteinte hépatique résume toute la maladie, la mort survenant avant que les signes neurologiques aient pu s'extérioriser.

Depuis, ces formes hépatiques pures ont été authentifiées à plusieurs reprises dans des fratries dont certains membres étaient porteurs d'une maladie de Wilson-Westphal-Strümpell typique, ou par l'apparition secondaire, chez des malades souffrant au début d'une cirrhose, de signes neurologiques ou oculaires caractéristiques.

RABINER cite un cas où splénomégalie et hémorragies avaient été découvertes à l'âge de 11 ans ; les signes neurologiques n'étaient apparus qu'à 24 ans, après la splénectomie.

Madame LANTERNIER cite le cas d'une femme de 26 ans qui présentait splénomégalie et anémie légère. Elle subit une splénectomie et un shunt spléno-rénal

et développa ultérieurement la séméiologie d'une dégénérescence hépato-lenticulaire.

AUVERT présente le cas d'un enfant de 12 ans : cirrhose avec hypertension portale et secondairement tableau neurologique typique.

SAVY, KOHLER et BUFFARD en retrouvent une vingtaine d'observations.

Pourtant, le plus souvent, l'atteinte hépatique est latente et doit être systématiquement recherchée, comme le prouve une statistique d'ANDRE, de 1947, portant sur 145 cas de dégénérescence hépato-lenticulaire, qui révèle :

- que, dans 110 cas, la cirrhose était totalement latente,
- alors que le syndrome hépato-splénique n'était au premier plan que dans 27 cas, soit 18,5 %.

Plus récemment, LOISEAU, dans sa thèse de 1955, sur les affections hépato-lenticulaires, distingue :

1°)- Les formes communes de la dégénérescence hépato-lenticulaire où, cliniquement, existe, en général, une diminution de l'aire de matité hépatique ou, au contraire, un gros foie qui s'atrophie secondairement, la splénomégalie étant rare, et, biologiquement, des épreuves hépatiques normales.

L'évolution se fait rarement vers la grande insuffisance hépatique ; toutefois, à une phase tout à fait terminale, on peut parfois observer des troubles importants de la crase sanguine, témoins d'une décompensation brutale.

2°)- A l'opposé, les formes splanchniques de la dégénérescence hépato-lenticulaire, de diagnostic extrêmement difficile, car les signes nerveux apparaissent tardivement. Il peut s'agir :

- d'une ascite qui, chez un sujet jeune, peut conduire au diagnostic de péritonite tuberculeuse, d'autant qu'elle peut rester longtemps isolée ;

- d'une grosse rate, faisant porter le diagnostic de maladie de Banti, pouvant conduire à une splénectomie qui n'est pas sans risque chez de tels malades ;

- parfois, d'hémorragies gastro-intestinales répétées, ou d'une insuffisance hépatique grave.

Etudiant le pronostic général de la maladie de Wilson, LOISEAU fait remarquer :

- que, dans les formes chroniques et prolongées, l'atteinte hépatique qui, fait important, existe toujours au point de vue anatomique, n'a aucune incidence sur la clinique,

- alors que, dans les formes d'évolution rapide, un à deux ans, notamment chez l'enfant, l'insuffisance hépatique est très marquée.

Ainsi, sur les huit cas de dégénérescence hépato-lenticulaire étudiés par LOISEAU, un malade seulement avait présenté une histoire digestive de début, en l'occurrence un ictère prolongé à rechutes.

BOUDIN, PEPIN, TURPIN ont fait une étude critique de ces formes abdominales pures.

Enfin, R. FRANCOIS et coll. retrouvent 40 observations de formes abdominales pures, dont 20 chez des enfants de plus de six ans.

Dès lors, plus intéressante pour le sujet envisagé, à savoir "les formes hépato-spléniques de début de la dégénérescence hépato-lenticulaire", sera l'étude de plusieurs observations récemment publiées.

BOUDIN, PEPIN et FOURNIER (1957) publient le cas suivant :

Une jeune fille de 18 ans présentait, depuis neuf ans :

- une splénomégalie d'accroissement progressif,
- une hépatomégalie plus modérée,
- et une tendance hémorragique marquée.

Le diagnostic de maladie de Banti avait été posé et une splénectomie pratiquée. La biopsie hépatique, pratiquée lors de l'intervention, avait montré une cirrhose déjà avancée. C'est dans les jours suivant l'intervention que les premières manifestations neurologiques sont apparues. La recherche de l'anneau vert cornéen de Kayser-Fleischer s'est alors avérée positive. (Notons, à ce sujet, que les interventions chirurgicales pratiquées chez des wilsoniens - splénectomie en particulier - semblent capables d'entraîner une poussée évolutive de la maladie).

A noter que, chez cette malade, bien que l'histologie ait montré une atteinte hépatique marquée, les épreuves hépatiques sont restées longtemps normales, et, de plus, il n'y avait pas de signes d'hypertension portale.

Comme pour notre malade, le foie, d'abord gros, a subi une évolution vers l'atrophie. La mort est survenue dix-huit mois environ après la splénectomie, dans un tableau de coma fébrile avec crises de contractures généralisées, d'allure tétanique. Signalons qu'il ne semble pas y avoir eu, ici, de manifestations cliniques de l'insuffisance hépatique à la phase terminale de la maladie, contrairement à notre malade.

CHALMERS a réuni, dans un travail publié en 1957, cinq formes hépato-spléniques de la maladie de Wilson. Tous les malades étaient des moins de

20 ans.

= Dans une première famille de sept enfants, il découvre que :

Deux filles de 12 et 15 ans sont mortes de cirrhose, mais ne présentaient pas de signes neurologiques ni d'anneau vert cornéen.

Un garçon de 17 ans meurt rapidement dans un tableau de coma hépatique et, à l'autopsie, l'estomac était rempli de sang, le foie atrophié, déformé par de gros nodules, la rate de volume important.

= Dans une deuxième famille de deux enfants :

- Une fille de 13 ans présentait un passé d'ictère à rechutes, et le diagnostic de cirrhose avait été posé sur les résultats de l'histologie, après une ponction-biopsie du foie.

Mais, deux ans plus tard, apparaissent des signes neurologiques, et le diagnostic de maladie de Wilson est confirmé par l'existence d'un anneau de Kayser-Fleischer. La malade a été très améliorée par le B.A.L., mais les signes d'atteinte hépatique demeurent inchangés.

- Son frère, âgé de 12 ans, était suivi pour un ictère chronique à rechutes depuis 8 ans, quand la découverte d'une maladie de Wilson chez sa sœur fait évoquer le diagnostic. La découverte d'un anneau vert cornéen et d'une cirrhose avancée, à la ponction-biopsie, confirme le diagnostic. Mais, dans ce dernier cas, aucun signe neurologique n'est apparu.

LAMY, WICK, LAURIER, AUSSANNAIRE et GRASSET publient un cas de maladie de Wilson où les signes neurologiques sont apparus trois ans après l'installation d'une cirrhose hypersplénomégalique.

Il s'agit d'un sujet de 13 ans, qui avait présenté pendant deux ans des manifestations abdomina-

les à type de diarrhée et des accès fébriles inexpliqués.

Puis, en 1952, apparaissent des crampes des membres inférieurs, et surtout un ictère avec ascite à formule mixte. L'examen découvre une hépato-splénomégalie, des angiomes stellaires, et la radiographie, des varices oesophagiennes. Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont très perturbées. L'évolution, d'abord résolutive, se fait ensuite par poussées ictéro-ascitiques, et, tandis que l'hépatomégalie demeure modérée, la rate augmente progressivement de volume. La ponction-biopsie du foie découvre une cirrhose.

Ainsi, pendant trois ans, le diagnostic sera celui de cirrhose ; toutefois, persistent des crampes et de l'hypersialorrhée.

En 1935, apparaissent les signes neurologiques et le faciès wilsonien. Mais il n'y a pas d'anneau de Kayser-Fleischer, et l'E.E.G. est normal.

A l'examen, le foie n'est plus perceptible, la rate est très augmentée de volume ; il n'y a pas d'ascite, mais il existe un syndrome hémorragique. Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont inchangées par rapport à 1952.

Mais, on note les perturbations habituelles du métabolisme du cuivre, du fer et des acides aminés.

De plus, le dosage des 17-cétostéroïdes urinaires les révèle abaissés.

Au total, similitude assez grande avec notre malade, tout au moins quant à l'apparition retardée des signes neurologiques et à l'évolution du foie et de la rate.

R. FRANCOIS et ses collaborateurs présentent un cas de maladie de Wilson à forme hépatique pure,

chez un nourrisson sur lequel les agents chélateurs ont eu une action très favorable :

F... Sylvie, 4 mois, est hospitalisée le 23-4-1957 pour une affection pulmonaire aiguë (pneumonie du lobe supérieur droit), vite résolutive sous antibiotiques. L'étude des antécédents de ce nourrisson révèle :

- Prématuré : 1 mois $\frac{1}{2}$ avant terme, poids 2 kg.
- Né de parents indemnes de toute affection congénitale, dont il est le premier enfant.

Il est élevé avec difficultés et, malgré une alimentation correcte, présente des régurgitations post-prandiales, une anorexie et une courbe pondérale très insuffisante (10 g./jour).

A l'examen de ce nourrisson, très hypotrophique (4 mois $\frac{1}{2}$, 3.620 g.), on découvre :

- un rachitisme cliniquement important, avec des signes radiologiques frustes et une biologie typique qui se normalise en dix jours, après la prise de 200.000 U. de vitamines D ;
- un abdomen proéminent, distendu par les gaz, sans ascite, et circulation veineuse collatérale anormalement développée dans la paroi thoraco-abdominale.

La palpation découvre un très gros foie dur qui déborde de quatre travers de doigt le rebord costal, son lobe gauche étant perçu dans l'hypocondre gauche, et une splénomégalie qui va augmenter de volume durant les premières semaines d'hospitalisation.

Enfin, une pâleur de la face avec décoloration des muqueuses et des conjonctives, due à une anémie ferriprive qui sera vite corrigée par de petites transfusions.

Le reste de l'examen est strictement normal, en particulier l'examen neurologique.

Les examens de laboratoire vont apporter deux notions intéressantes.

L'examen des urines retrouve :

- une albuminurie supérieure à 1 g.,
- des troubles du fonctionnement du tubule proximal :
 - . glycosurie constante, alors que la glycémie le matin à jeun est normale ;
 - . hyperphosphaturie : 151 mg/kg., la phosphorémie étant à 18 mg/l. ;
 - . l'amino-acidurie est très augmentée et la chromatographie retrouve 13 acides (normalement 5) ;
 - . l'élimination de l'azote total est augmentée ; il est en grande partie constitué par de l'azote ammoniacal, et cette élévation du rapport N ammoniacal / N total signe l'atteinte hépatique.
- Mais il n'y a pas de trouble du fonctionnement du tubule distal ;
- le pH urinaire est normal,
- de même que l'équilibre acido-basique sanguin.
- L'amino-acidémie est abaissée à 20 mg/l.

La ponction-biopsie du foie ramène des fragments qui présentent des lésions très importantes de cirrhose.

Devant ce tableau associant une cirrhose et une tubulopathie à type de syndrome de Toni-Debré-Fanconi, la galactosémie étant éliminée, une cystinose est recherchée ; puis, les auteurs pensent au diagnostic de maladie de Wilson et demandent une cuprémie qui se révèle considérablement élevée : 225 γ %. Une erreur de dosage, due au traitement par la vitamine B12, ayant été éliminée, celui-ci

est continué pendant quinze jours à raison de 1.100 γ /jour.

Dès lors, amélioration clinique extraordinaire, avec prise de poids. Un nouvel examen oculaire se révèle négatif. Biologiquement, les signes d'atteinte rénale disparaissent, et la cuprémie diminue, tandis que la cuprurie se maintient à un taux très élevé, encore augmenté par un traitement au versénate disodique de calcium, du moins pendant quelques jours.

Un mois plus tard (Septembre 1957), l'enfant est revue et on constate :

- Elle a pris 1 kg. ;
- Le foie a considérablement diminué, de volume ; il ne déborde plus que de deux travers de doigt le rebord costal ;
- La rate est à peine perçue.
- Enfin, une nouvelle ponction-biopsie ramène des fragments dans lesquels l'examen histologique ne décèle que de discrètes lésions de stéatose.

Par contre, au point de vue biologique, il existe de nouveau des perturbations. Cette rechute biologique précédait de peu la rechute clinique, qui sera jugulée par la vitamine B12, comme le seront les suivantes. En Mai 1958, un dosage de la cuprurie est entrepris pour déterminer la date des cures de vitamine B12.

U. OLMER, M. MONGIN et G. CALOTHY présentent le cas d'une pseudo-sclérose de Westphal-Strümpell à très longue précession splénomégalique.

L'histoire de la maladie se décompose en deux parties :

= D'une part, splénomégalie découverte à l'âge de 10 ans, à l'occasion d'un syndrome hémorragique, constamment retrouvée, qui entraîne une première réforme au service militaire.

En 1939, trois épisodes hémorragiques successifs à type d'hématémèses importantes ayant nécessité des transfusions sanguines coïncident avec l'apparition d'une ascite et d'une phlébite bilatérale des membres inférieurs, dont il conserve des séquelles trophiques.

Par ailleurs, cette splénomégalie s'est manifestée par "un hypersplénisme" se traduisant à plusieurs reprises par une anémie et une leucopénie qui font penser à un syndrome de Banti et proposer la splénectomie qui est refusée par le malade.

= D'autre part, en 1948, apparaissent les premiers signes neurologiques :

- Crises confusionnelles avec amnésie transitoire, des accès de boulimie qui conduisent à pratiquer une ponction lombaire et une encéphalographie gazeuse.

- En 1956, en plus des épisodes d'amnésie, tremblement intentionnel et d'attitude, difficultés d'élocution et phénomènes parétiques qui font penser au diagnostic de S.E.P.

Ce syndrome neurologique a persisté inchangé jusqu'à ce jour, et son aggravation entraîne l'hospitalisation.

A l'examen :

- Abdomen : splénomégalie débordant de trois travers de doigt le rebord costal et atteignant 23cm. sur la ligne axillaire. Foie difficilement perceptible.

- Neurologique : signes caractéristiques de la maladie. Mais signalons l'existence de signes pyra-

midaux. Réflexes ostéo-tendineux très vifs, Hoffman bilatéral, mais pas de Babinski.

- Séméiologie mitrale nette antérieurement constatée.

Examens complémentaires :

- L'examen oculaire retrouve l'anneau de Kayser-Fleischer.

- E.E.G. normal.

- Surtout : cuprémie 82 %
cuprurie 200 %

et, à l'électrophorèse, diminution de la céruléoplasmine.

- L'élément cirrhotique n'a pu être apprécié que par le complet hépatique qui se révèle perturbé, car la P.B.F n'a pu être pratiquée.

- Elévation de la flèche à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Le malade, marié, est fils unique et orphelin; il a deux enfants et, chez la fille, on note une diminution importante du taux de céruléoplasmine.

Un traitement par les chélateurs a entraîné une certaine amélioration.

o
o o

EN CONCLUSION, les formes hépato-spléniques de début de la dégénérescence hépato-lenticulaire sont peu fréquentes, mais elles n'en présentent pas moins un grand intérêt :

= Diagnostique, d'une part, car elles posent de difficiles problèmes, qui ne peuvent être résolus avant l'apparition des signes neurologiques que

par :

- l'étude des antécédents familiaux,
- la recherche d'un anneau de Kayser-Fleischer par l'examen ophtalmologique,
- des recherches biochimiques orientées.

= Thérapeutique; d'autre part, car les traitements actuels de déplétion cuprique institués à ce stade précoce de la maladie seraient susceptibles d'entraîner une amélioration clinique et biologique, sinon définitive, du moins importante.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic de dégénérescence hépato-lenticulaire à début hépato-splénique est extrêmement difficile, d'autant que leur rareté explique que la recherche des troubles biochimiques spécifiques soit exceptionnellement entreprise à ce stade.

Ainsi, chez notre malade :

- l'association d'une asthénie importante et d'une pigmentation cutanée avait fait envisager le diagnostic de maladie d'Addison, rapidement éliminé par les examens complémentaires.

- Puis, il avait été considéré, pendant deux ans, comme atteint d'une hémochromatose. Il est vrai que le tableau clinique et l'élévation du fer sérique, retrouvée à plusieurs examens, plaident pour ce diagnostic et, d'autre part, la crase sanguine contre-indiquait la ponction-biopsie du foie.

Signalons, à cette occasion, que des théories pathogéniques avaient rapproché ces deux affections, d'autant que de rares cas de coexistence de ces deux maladies avaient été signalés.

En ce qui concerne les cas découverts dans la littérature, de nombreux diagnostics avaient été évoqués et, parmi les plus fréquents, signalons :

- Dans les formes hépatiques pures, l'étiologie exacte sera méconnue en l'absence d'antécédents familiaux évocateurs ou de recherches biochimiques orientées, jusqu'à l'apparition de signes nerveux ou ocu-

laïres, en particulier dans la forme ascitique essentielle, surtout chez un adulte jeune, où l'on évoque en premier lieu la péritonite tuberculeuse.

- Dans les formes spléniques ou les formes abdominales à prédominance splénique, il est facile d'éliminer, sur l'aspect évolutif et grâce aux explorations complémentaires, les splénomégalias secondaires à une cirrhose infantile de cause connue, cholostatique ou nutritionnelle.

- Les formes hépato-spléno-portales s'apparentent aux hépatites cirrho-gènes de l'enfant et au syndrome de Mossé-Marchand-Mallory de l'adulte.

- La forme splénique de dégénérescence hépato-lenticulaire avec hypersplénisme s'apparente, au contraire, aux cirrhoses mésenchymateuses, et en particulier au syndrome de Banti.

Cette affection exceptionnelle évolue classiquement en trois stades :

1- Splénomégalie avec anémie et hémorragies digestives.

2- Apparition de signes digestifs, diarrhée, amaigrissement, anorexie.

3- Enfin, cirrhose atrophique avec très grosse rate, réaction oedémateuse et ascitique.

Mais, le plus souvent, les cas de dégénérescence hépato-lenticulaire à forme splénomégalique réalisent d'emblée le stade tardif de la maladie de Banti.

Notons, toutefois, que l'on retrouve quatre cas où la splénomégalie a précédé tous les signes.

C'est dire que l'erreur est possible, erreur grave, car conduisant à pratiquer une splénectomie. Cette opération est grave dans l'immédiat chez de tels malades, entraînant la mort au plus tard dans les deux ans qui suivent l'intervention, et, de plus,

que, dans les cas les plus favorables, elle ne semble pas modifier l'évolution.

Enfin, signalons les formes de dégénérescence hépato-lenticulaire à type d'anémie hémolytique.

Terminons en rappelant que, dans l'observation de R. FRANCOIS, on avait évoqué :

- la galactosémie, éliminée par le laboratoire;
 - une cystinose, devant l'association d'une cirrhose et une tubulopathie à type de syndrome de Toni-Debré-Fanconi chez un nourrisson. Mais les examens oculaires à la lampe à fente et l'examen de la moelle, ne montrant pas les cristaux caractéristiques, éliminèrent le diagnostic.
-

CONCLUSIONS

Nous avons rapporté un cas de dégénérescence hépato-lenticulaire à forme de pseudo-sclérose de Westphal-Strümpell où les manifestations hépatiques avaient précédé de deux ans l'apparition des signes neurologiques. Il s'agissait d'une forme d'évolution rapide, la mort étant survenue huit mois après l'apparition des premiers signes neurologiques, dans un tableau de coma hépatique.

Une revue de cas de dégénérescence hépato-lenticulaire à début hépato-splénique permet de préciser :

- que ce mode de début est peu fréquent :
18,5 % pour ANDRE,
12 % pour LOISEAU ;
- qu'il se voit surtout chez les sujets jeunes entre 6 et 25 ans ;
- et qu'enfin, lorsque les signes neurologiques ont le temps d'apparaître, le tableau réalisé est le plus souvent celui d'une maladie de Wilson. Dans le cas contraire, le début de la maladie est plus tardif; ainsi, notre malade et celui d'OLMER étaient âgés de 47 ans.

Malgré leur rareté, ces formes n'en présentent pas moins un grand intérêt, car :

1°- Leur diagnostic est extrêmement difficile

à ce stade.

Les premiers signes (gros foie avec épreuves fonctionnelles perturbées et cirrhose à la ponction-biopsie du foie ; grosse rate avec ou sans hypersplénisme ; ascite, ictère et hémorragies digestives), isolés ou diversement associés, réalisent des tableaux variés. L'existence possible de signes rénaux, endocriniens et de troubles de la glycorégulation vient encore multiplier les difficultés. Dès lors, le diagnostic sera méconnu en l'absence :

- d'antécédents familiaux évocateurs,
- de signes oculaires corrélatifs ou successifs,
- ou de recherches biochimiques orientées.

2°- Le pronostic de ces formes hépatiques est des plus défavorables ; l'évolution vers la mort est en général rapide. C'est l'atteinte hépatique qui conditionne le pronostic.

3°- Enfin, on insiste actuellement sur les heureux effets des thérapeutiques de déplétion cuprique entreprises à ce stade.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen
de la Faculté de Médecine,

L. BINET

Le Président
de la thèse,

C. DEBRAY

B I B L I O G R A P H I E

ALAJOUANINE (T.), BERTRAND (I.), BOUDIN (G.) et
PEPIN (B.) - Etude anatomo-clinique, biologique
et chimique d'un cas de pseudo-sclérose
de Westphal-Strümpell.- Rev. Neurol., Nov.
1955, 93, N° 5, 707-729.

ANDERSON (P.H.) et POPPER (H.) - Les altérations de
la structure hépatique dans la maladie de
Wilson.- Am. J. Pathol., Mai 1960, 36, N° 5,
p. 483-497.

ANDRE (J.) - La signification biologique de la cir-
rhose du foie dans la dégénérescence hépato-
lenticulaire ; état actuel de la question.-
Revue Foie, Janv.-Fév. 1947, 6, N° 1, 23.

ANDRE (J.) et BOGAERT (L.) - L'hérédité dans la dégé-
nérescence hépato-lenticulaire et le problème
des rapports intrinsèques de la pseudo-sclérose
de Westphal-Strümpell et de la maladie de Wil-
son. La situation nosologique de l'abdominal-
Wilson de Kehrer au sein de la dégénérescence
hépato-lenticulaire.- Encéphale, 1950, 397,
N° 1, 1-54.

BEARN (A.G.) - La maladie de Wilson. Une erreur de
métabolisme à manifestations multiples.- Am.
J. Méd., Mai 1957, 22, N° 5, p. 747-757.

- BEARN (A.G.) et KUNKEL (H.C.) - Etudes métaboliques dans la maladie de Wilson à l'aide du Cu64.- J. Lab. Clin. Med., Av. 1955, 45, N° 4, 623-631.
- BOGAERT (L. Van) et WILLCOX (E.) - Etudes anatomo-cliniques sur la dégénérescence hépato-lenticulaire. Forme portale de la maladie de Wilson. Forme familiale de la pseudo-sclérose de Westphal-Strümpell.- Rev. Neur., 1936, 65, 461.
- BOUDIN (G.) et PEPIN (B.) - La dégénérescence hépato-lenticulaire. Nouvelle affection métabolique.- Presse Médicale, 17 Fév. 1954, 62, N° 12, 243-245.
- BOUDIN (G.), PEPIN (B.) et FOURNIER (E.) - Forme splénique de dégénérescence hépato-lenticulaire.- Presse Méd., 22 Mai 1957, 25, N° 41, 952-955.
- BUSCANOLI (A.) et RIZZO (E.) - Il morbo di Wilson. Contributo anatomo-clinico.- Giornale Psichiat. Neuropat. 1946, 74, 1-88.
- CARTER (H.R.) - Hepato-lenticular degeneration. A report of 4 cases in a spanish american family with differential diagnosis and treatment.- J. Nerv. Men. Dis., 1948, 107, 150-159.
- CASAS (R.) et LAMOTHE (G.A.) - Revue de la dégénérescence hépato-lenticulaire (maladie de Wilson) et présentation de deux cas.- Internat. Med. Dig., Av. 1956, 68, N° 4, 244-246.
- DUPERIE (R.), MAUPETIT (J.) et DUMON (G.) - Cirrhose hépatique splénomégaly et dégénérescence

hépatolenticulaire chez un enfant de 12 ans.-
Gaz. Méd. Heb. Sc. Méd. Bordeaux, 1933, 54,
129-136, 145-149.

DUPUY (R.), VIVIEN (P.) et PEPIN (B.) - Nature de la participation hépatique dans les formes chroniques de la dégénérescence hépatolenticulaire de l'adulte.- Rev. Int. Hépat., 1955, 5, N° 4, 435-446.

DUPUY (R.), VIVIEN (P.) et PEPIN (B.) - A propos de quelques explorations hépatiques dans la dégénérescence hépatolenticulaire.- B. M. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1955, 71, N° 7-8, p. 282-289.

FANIELLE (G.) et NEUJAN (G.) - Contribution à l'étude de la dégénérescence hépatolenticulaire. Cas de dégénérescence hépatolenticulaire caractérisé par la prédominance des signes d'altération hépatique.- Rev. Belge Sc. Méd., 1934, 3, 1-8.

FERRISS (G.S.) et BERRY (S.) - Dégénérescence hépatolenticulaire.- Arch. of Inst. Méd., Av. 1957, 99, N° 4, p. 656-659.

FORSSMAN (O.) - Maladie de Wilson dans une famille suédoise.- Acta Med. Scand., 10 Mars 1960, 166, N° 3, p. 237-239.

FRANCOIS (R.), LARBRE (F.), NICOLAS, MALLEIN et RUITTON UGLIENGO - Maladie de Wilson à forme hépatique pure chez un nourrisson. Heureux effets d'un traitement par les chélateurs.- Lyon Méd., 23 Mars 1958, 199, N° 12, 467-483.

FRANCOIS (R.) et coll.- Etude clinique et biologique d'un cas de maladie de Wilson à forme hépatique pure chez un nourrisson. Action favorable du traitement par les agents chélateurs.- Minerva Ped., 31 Mars 1959, II, N° 13, 390-396.

FRANKLIN (E.C.) et BAUMAN (A.) - Des troubles de la fonction hépatique dans la dégénérescence hépato-lenticulaire. Revue de onze cas.- Am. J. Med., Octobre 1953, 15, N° 4, p. 450-452.

FREEDBERG - Hepato-lenticular degeneration ; report of one case with severe portal cirrhosis and splenomegaly.- Ann. Inst. Med., 1945, 22, p. 418-425.

GAUTHIER (J.) - Données récentes sur la maladie de Wilson et la dégénérescence hépato-lenticulaire.- Rev. Lyonnaise de Médecine, Janv. 1957, 53-58.

GIRAUD (P.) et coll.- Dégénérescence hépato-lenticulaire chez deux jumeaux.- Sem. Hôp. Paris, 10-14 Juillet 1956, 32, N° 42-43-6, 2441-2443.

GRUTER (W.) - Crises hémolytiques, manifestations précoces de la maladie de Wilson. Contribution à la pathogénie de la dégénérescence hépato-cérébrale.- Deutsche Zschr. Kervenh. 1959, 79, N° 4, 401-422.

HANSL (N.), HYMAN (I.) et coll.- Etude sur la dégénérescence hépato-lenticulaire.- J. Lab. Clin. Méd. 1956, 48, N° 1, 108-116.

HERZ (E.) et DREW (L.) - La dégénérescence hépato-

- lenticulaire. Analyse du phénomène de dyskinésie. Rapport du degré des troubles hépatiques et de l'évolution de la maladie ; les troubles nerveux dans les affections hépatiques ordinaires.- Arch. Neurol. Psych., Juin 1950, 63, N° 6, 843-74.
- HAMBURGER (F.) et KOZOL (H.L.) - Hepato-lenticular degeneration.- J. Am. Ass., 1946, 130, 6-14.
- HOOD et FAGENBERG - Cas familial de dégénérescence hépato-lenticulaire.- Acta Med. Scand. 1951, 140, 374-380.
- HOWARD (C.P.) et ROYCE (C.E.) - Progressive lenticular degeneration associated with cirrhosis of the liver (Wilson's disease).- Arch. Int. Med., 1919, 24, 497.
- LHERMITTE (J.) et RUNCIE (W.S.) - La cirrhose familiale splénomégalique, forme hépatique de la dégénérescence hépato-lenticulaire.- Presse Médicale, 1949, N° 92, p. 1493-1499.
- LOISEAU (P.J.M.) - Les affections hépato-lenticulaires.- Thèse de Bordeaux, N° 18, 109 pages.
- LOISEAU (P.) - Notions actuelles sur la cirrhose wilsonienne.- Rev. Int. Hépat., 1956, 6, N°5, 311-345.
- LYGRENT (T.) - Dégénérescence hépato-lenticulaire et cirrhose infantile dans une même famille.- Lancet, 7 Fév. 1959, I, N° 7067, 275-276.
- MORENAS et GUICHARD (A.) - Cirrhose de Cruveilhier-

Baumgarten et syndrome strié.- Lyon Méd., 1er
Juin 1941, N° 22, 426-430.

NATRAS, GRAUX (P.), VAN BOGAERT (L.) et RABACHE (R.)-
Etude biochimique et histologique sur une fra-
trie wilsonienne d'une stricte homotypie ana-
tomo-clinique.- Rev. Neurol., Mars 1957, 96,
N° 3, p. 196-215.

NICAUD (R.) - Contribution à l'étude de la dégénéres-
cence hépato-lenticulaire sur trois cas fami-
liaux de maladie de Wilson dont une forme por-
tale pure.- Thèse Paris, 1950, N° 986, 113
pages.

OLMER (J.), MONGIN (M.) et CALOTHY (G.) - Pseudo-
sclérose de Westphal-Strümpell à très longue
précession splénomégalique.- Marseille Médici-
cal, 1962, N° 3, 210-214.

PEPIN (B.) - La dégénérescence hépato-lenticulaire,
nouvelle affection métabolique.- Thèse Paris,
Juin 1953, 234 pages.

RABINER (A.M.), JOACHIM (M.) et FREIMAN (I.S.) -
H.L.D. following splenectomy : interrelation-
ship of the reticulo-endothelial and central
nervous system.- Ann. Int. Med., 1941, 14,
1781-1801.

SAVY (P.), KOHLER (C.) et BUFFARD (P.) - Les formes
abdominales de la dégénérescence hépato-lenti-
culaire.- Ann. Méd., 1948, 49, N° 2, 113-134.

SCHEINBERG (I.H.) et STERNLIEB (I.) - Pathogénie et
signification clinique des affections hépati-
ques dans la dégénérescence lenticulaire (mala-

die de Wilson).- Med. Clin. North Amer., Mai 1960, 44, N° 3, 665-679.

SCHWOB (R.A.) et LAMBERT (P.) - Dégénérescence hépato-lenticulaire.- Ency. Méd. Chir., Traité de Neurologie, II^{me} fasc., 17.060 A.10 (7-1958).

SULLIVAN (F.L.), MARTIN (H.L.) et Mc DOWELL (F.) - Wilson's disease.- A.M.A. Arch. Neur. Psych. 1953, 69, p. 756-760.

SYLLABA (L.) - Pseudo-sclérose de Westphal : cirrhose du foie à grosses nodosités, ascite, tumeur de la rate, les ongles d'émail.- Rev. Neurol. de Paris, 1925, I, 1054-1056.

TAYLOR (W.J.), JACKSON (F.C.) et JENSEN (W.N.) - Maladie de Wilson, hypertension portale et occlusion vasculaire intra-hépatique.- New-England J. Med., 4 Juin 1959, 260, N° 23, 1160-1164.

THOLANGE (A.) - Contribution à l'étude de la dégénération hépato-lenticulaire ; à propos de deux observations personnelles.- Thèse Marseille, 1955, N° 45.

VALLAT (J.N.) et NICAUD (M.) - Sur trois cas familiaux de maladie de Wilson. Importance des tests de flocculation. Intérêt des signes oculaires dans les formes portales pures.- Rev. Oto-neuro-ophtalmo., Octobre 1951, 23, N° 7, p. 435-443.

VERGER (P.) et LEGER (H.) - Deux cas de maladie de Wilson avec splénomégalie. Etude clinique. Biopsie de foie.- J. Méd. Bordeaux, Décembre

1945, N° 31-32, p. 541-549.

VIEILLARD-BARON (J.P.M.) - La dégénérescence hépatolenticulaire et ses nouveaux aspects anatomo-cliniques et nosologiques.- Thèse de Paris, 1957.

WALD (I.) et NIEWAROWSKA - Etude clinique et biologique de la coagulation et de la fibrinolyse dans les douze cas de dégénérescence hépatolenticulaire.- Sang, 1959, 30, N° 6, p. 560-566.

WARNOCK (C.G.) et NEILL (D.W.) - Diagnostic et traitement de la maladie de Wilson.- Brain, Juin 1958, 81, N° 2, p. 258-267.
